

# METÁSTASIS CEREBRALES

*Autora*

Dra. Silvia N. Salva Camaño

*Colaboradores*

Dr. Justo González González, Dr. Omar López Arbolay, Dr. Enrique de Jongh Cobo, Dr. William de Jongh Peri, Dra. Felicia Montes de Oca Fernández, Dr. Eduardo Martínez Suárez, Dr. Lázaro Cambor San Juan, Dr. Orlando Valls Pérez, Dr. Israel Borrajo Martínez, Dra. Bárbara Mullen, Dr. David Cubero Rego, Ing. Adrián Pérez, Dra. Tania Crombet\*, Lic. José Arrimes

*Participan*

Neurocirugía, Anatomía Patológica, Imagenología, Medicina Nuclear y Radioterapia, Oncología, Farmacia, Laboratorio Clínico

(\*) Centro de Inmunología Molecular

## INTRODUCCIÓN

Las metástasis constituyen un problema común en los pacientes con cáncer. Las metástasis cerebrales múltiples representan un aspecto de difícil manejo. Se consideran hoy día el tumor cerebral mas frecuente.

Las metástasis cerebrales se presentan hasta en 50 % de los pacientes con enfermedad neoplásica y son 50 % de los tumores intracraneales.

Los pacientes con metástasis cerebrales pueden debutar con lesiones únicas o múltiples. La enfermedad metastásica es aun un reto para cualquier médico, un horizonte no visible para los familiares y un área de importantes desembolsos en la seguridad social de cualquier economía. La necesidad de una terapia multimodal se impone hoy día para la patología metastasica cerebral: cirugía (biopsia y/o resección quirúrgica total o parcial) más radioterapia (radioterapia externa a cráneo completo (RTE), radiocirugía (RC), braquiterapia o combinación) más inmunoterapia.

Esta multimodalidad permite prolongar la supervivencia del paciente y una mejor calidad de vida al disminuir la probabilidad de recurrencia y/o recidiva.

El Servicio de Neurocirugía del HHA aplica desde 1990 técnicas estereotáxicas, con las que ha trabajado un Grupo Multidisciplinario que incluye a neurocirujanos, patólogos, radiólogos, radioterapeutas, oncólogos, físicos- médicos y enfermeros. Durante catorce años han sido tratados casi 700 pacientes, algunos portadores de metástasis cerebrales, de ellas la localización más frecuente fue pulmón, en los que se aplicó biopsia más braquiterapia más RTE, y otros con cirugía más RTE. La

activación de este grupo de trabajo en el tratamiento de los pacientes con metástasis cerebrales justifica la existencia de un protocolo multimodal.

## **OBJETIVOS**

- Aplicar la estrategia de tratamiento en lesiones metastásicas cerebrales únicas y en lesiones metastásicas cerebrales múltiples.
- Disminuir los intervalos libres de progresión en los pacientes tratados con estos métodos según el tipo histológico y número de lesiones metastásicas.
- Aplicar dosis de radiación específica según método de radioterapia aplicado (RC; RTE o braquiterapia) acorde a:
  - ⊕ Localización intracraneal (superficial o profunda, en área funcional o no funcional)
  - ⊕ Número de lesiones (únicas o múltiples)
- Disminuir morbilidad inmediata o mediata de cada variante terapéutica para cada grupo de tratamiento (metástasis única o metástasis múltiple) y las complicaciones posibles.
- Introducir la variante de inmunoterapia como modulador biológico en pacientes con un máximo de dos lesiones metastásicas

## **DESARROLLO**

### **Universo**

Se incluirán para evaluación en este protocolo:

- Todo el paciente adulto mayor de 18 años portadores de metástasis cerebrales (única o múltiple) con enfermedad primaria conocida o no.  
Estos pacientes deben tener una expectativa de vida no menor de 3 meses (según el estado sistémico de su enfermedad) y una escala de evaluación de capacidad de Karnofsky (EK) superior a 40 puntos.
- Pacientes que expresen su voluntad de ser tratados.

La clasificación, evaluación y seguimiento será realizada en la consulta de neurocirugía para tumores cerebrales (CNTC), donde estarán presentes el neurocirujano, el patólogo, el radioterapeuta y el oncólogo.

Para los pacientes hospitalizados será necesaria la discusión colectiva para aplicar los criterios del protocolo según metástasis y tipo de tumor primario.

### ***Se excluirán de este protocolo***

- Pacientes portadores de más de 4 lesiones metastásicas intracraneales.
- Pacientes con lesiones raquimedulares metastásicas asociadas a las intracraneales.
- Pacientes en estado de gestación

- Pacientes con trastornos hematológicos y/o sépticos importantes no controlados.

Un tercio de los pacientes desarrollan una metástasis sin historia previa de cáncer, o sea, el tumor primario se desconoce en el momento de diagnóstico de la metástasis, lo cual hace más difícil su manejo, por lo que el diagnóstico histológico se hace clave en la determinación de la estrategia a seguir.

En los pacientes que tienen historia de cáncer primario ya diagnosticado o que se diagnostica recientemente, es muy necesario en el momento de la estrategia determinar si es o no radio y/o quimiosensible (ejemplo, carcinoma de células pequeñas de pulmón, tumores de células germinales).

La aplicación de radio y quimioterapia en ellos dará muy buenos resultados a corto plazo; la extirpación quirúrgica de estas metástasis se hará si hay razones para creer que hay resistencia a la radio y quimioterapia, o si ya ha recibido estas modalidades con recidiva o aparición de metástasis cerebrales.

Los pacientes con metástasis a órganos múltiples (cerebro, hígado, etc.) deben ser manejados con esteroides y radioterapia.

En pacientes con cáncer sistémico ausente, limitado o controlado, el manejo es multimodal, y dependerá de: localización, tamaño y número de las metástasis cerebrales. Las opciones de tratamiento incluyen: cirugía, radiocirugía o braquiterapia, con o sin RTE, inmunoterapia.

La resistencia a utilizar quimioterapia en pacientes que desarrollan metástasis cerebrales esta explicada por:

- Presencia de la barrera hemato-encefálica
- Relativa resistencia natural a las drogas de los tipos de cáncer que metastizan al cerebro
- Observar si las metástasis cerebrales ocurren frecuentemente en pacientes con quimioresistencia conocida (fallo de la quimioterapia)

### Consideraciones en el estudio diagnóstico pre tratamiento

- En resonancia magnética nuclear (RMN) en el preoperatorio:
  - ⊕ Determinar las características de la o las lesiones tumorales, incluyendo la técnica de difusión en la evaluación.

*Se considera indispensable la realización de RMN de craneo para estadiar al paciente y decidir conducta, pues consideramos incompleta la información que en este sentido puede brindar la TC*

- ⊕ Se precisara necesidad de angiografía:
  - Si vascularización anómala del tumor.
  - Necesidad de evaluar estado del polígono de Willis con respecto al tumor o el de los senos venosos por el abordaje quirúrgico previsto.

- ⊕ Precisar si hay necesidad de RMN funcional
- ⊕ Evaluar, si existe la suplenia vascular anómala, la posibilidad de embolización pre operatorio del tumor.
- ⊕ Si el tumor envuelve la carótida, evaluar la necesidad de un test de oclusión
- En tomografía computarizada (TC) en el preoperatorio precisar:
  - ⊕ Necesidad de evaluar la anatomía ósea con respecto al tumor, erosiones, calcificaciones u otro cambio patológico.
  - ⊕ Se usará la TAC como método para la planificación estereotáxica.

## ***Estrategias de tratamiento***

### **Médica**

#### ***De la hipertensión endocraneana (HTE)***

- Deshidratantes cerebrales:
  - ⊕ ***Manitol 20 %***: 0,25-1 g/kg de peso
  - ⊕ ***Furosemida***: 1-2 mg/kg de peso
- Esteroides:
  - ⊕ ***Dexametasona*** (bbo de 4 mg):
    - En régimen hospitalario o en coordinación con área de salud
    - Dosis de inicio: 10 mg vía EV
    - Continuar con 4 mg i.v cada 6 horas según requerimientos
  - ⊕ ***Prednisona***
    - Para tratamiento ambulatorio
    - Se calculará a 60 mg/m<sup>2</sup> de SC, en ciclos según cuadro clínico

#### ***De las convulsiones***

- Anticonvulsivantes: específico según el tipo de convulsión, o profiláctico una vez hecho el diagnóstico de lesión tumoral.

#### ***Manejo de la hidrocefalia tumoral***

- Paciente con un tumor y ventrículos dilatados en TAC:
  - ⊕ Si no hay síntomas ni signos causados por la hidrocefalia
    - No hacer nada hasta decidir estrategia de tratamiento para el tumor
  - ⊕ Si hay una alta probabilidad de que los síntomas sean resueltos con la extirpación del tumor
    - Esteroides

- Drenaje externo de LCR durante el acto quirúrgico
- ⊞ Si la hidrocefalia es sintomática y/o la resección del tumor no ha permitido suficiente descompresión
  - Derivación ventrículo-peritoneal, o
  - Fenestración endoscópica.
- ⊞ Si la lesión no es tributaria de cirugía
  - Derivación ventrículo-peritoneal, o
  - Fenestración endoscópica

### Biopsia quirúrgica

- Biopsia de la lesión metastásica: único proceder quirúrgico en caso de:
  - ⊞ Lesiones múltiples
  - ⊞ Lesión única de localización cerebral profunda o en área funcional
  - ⊞ Mal estado general del paciente o enfermedad sistémica asociada que contraindique otro proceder quirúrgico mayor.
  - ⊞ Negativa del paciente o familiar para otro proceder quirúrgico

### *Consideraciones para la biopsia*

- ⊞ Pueden biopsiarse también lesiones de tallo cerebral y fosa posterior, aunque el riesgo es algo mayor que en lesiones supratentoriales
- ⊞ Considerar posible evolución del edema tumoral o pequeñas hemorragias en respuesta a la biopsia en los casos de poca *compliance* entre el volumen tumoral y el edema cerebral, y posible necesidad de una descompresión urgente post biopsia o tratamiento agresivo de la HTE.
- ⊞ La TC de planificación para la biopsia debe ser simple y contrastada.

### *Contraindicaciones absolutas para la biopsia:*

- ⊞ Lesiones altamente vascularizadas o sospechosas de ser vasculares.
- ⊞ Lesiones situadas en la región de la ínsula o dentro de la fisura silviana por el alto riesgo de daño a grandes vasos
- ⊞ Presencia de trastornos de la coagulación o plaquetarias, infecciones asociadas
- ⊞ Mal estado general del paciente

La biopsia puede realizarse por método estereotáxico (guiado por TAC o RMN) o a mano libre. Se realizará con anestesia local y de forma ambulatoria, siempre que el estado general del paciente lo permita.

### Resección quirúrgica

La resección quirúrgica puede ser total (siempre que microscópicamente se realice extirpación total de la lesión) o subtotal (cuando no sea posible la extirpación total). Deben quedar recogidos en la HC del paciente tales aspectos.

El tipo de abordaje quirúrgico dependerá de la localización de la lesión.

#### ***Criterios de inclusión para cirugía***

- Lesión solitaria de 3 cm o más
- Lesión en área no elocuente del cerebro
- Enfermedad sistémica controlada o limitada
- EK menor de 70 puntos
- En presencia de una lesión sintomática con más lesiones asintomáticas.

Se reseca la lesión sintomática y se dejan las demás para RTE.

#### ***Se excluyen de la cirugía***

- Tumores radiosensibles (carcinoma de células pequeñas, linfomas no primarios)
- Expectativa de vida menor de 3 meses (se trataran con RTE)
- Lesiones múltiples (si existen 2 lesiones situadas en áreas no elocuentes pueden ser resecadas)
- Lesiones menores de 3 cm
- Lesiones situadas en regiones funcionales (corteza motora, cápsula interna) o contiguas a grandes vasos sanguíneos intracraneales.

El tipo de abordaje quirúrgico depende de la localización de la lesión, lo que quedará descrito en la HC del paciente

### **Radioterapia**

#### ***A cráneo completo*** (Co-60) (RTE)

Se propone un esquema de 30 Gy en 10 sesiones durante dos semanas:

- En presencia de lesiones múltiples (más de dos metástasis) sin criterio quirúrgico
- En presencia de lesión única que ha sido resecada o biopsiada quirúrgicamente pero no existe disponibilidad de braquiterapia o RC
- En presencia de metástasis de un cáncer primario conocido que es radiosensible.
- EK menor de 60 puntos
- Expectativa de vida menor de 3 meses por la progresión de la enfermedad primaria.

La efectividad del tratamiento depende mucho del tipo histológico: los carcinomas de células pequeñas de pulmón, los tumores de células germinales, carcinomas de mama son susceptibles a la RTE. Los melanomas y carcinomas renales son resistentes.

Supervivencia esperada si solo se aplica RTE: de 3 a 6 meses.

### ***Radiocirugía estereotáxica***

Es el método radioterapéutico de elección.

- Permite entregar dosis de radiación altas a la lesión tumoral con mínimo daño al tejido normal al hacer converger haces de radiación ionizante. Se hará con LINAC (acelerador lineal de partículas).

### ***Criterios de inclusión***

- Lesiones metastásicas superficiales o profundas menores de 3 cm, situadas en áreas funcionales o no, sin signos clínicos de hipertensión endocraneana.

### ***Criterios de exclusión***

- Pacientes con más de 3 lesiones metastásicas visibles en TC o RMN.
- Signos clínicos y/o por TAC de HTE por el riesgo de incremento del edema cerebral después de la radiación
- Supervivencia esperada: 11 meses

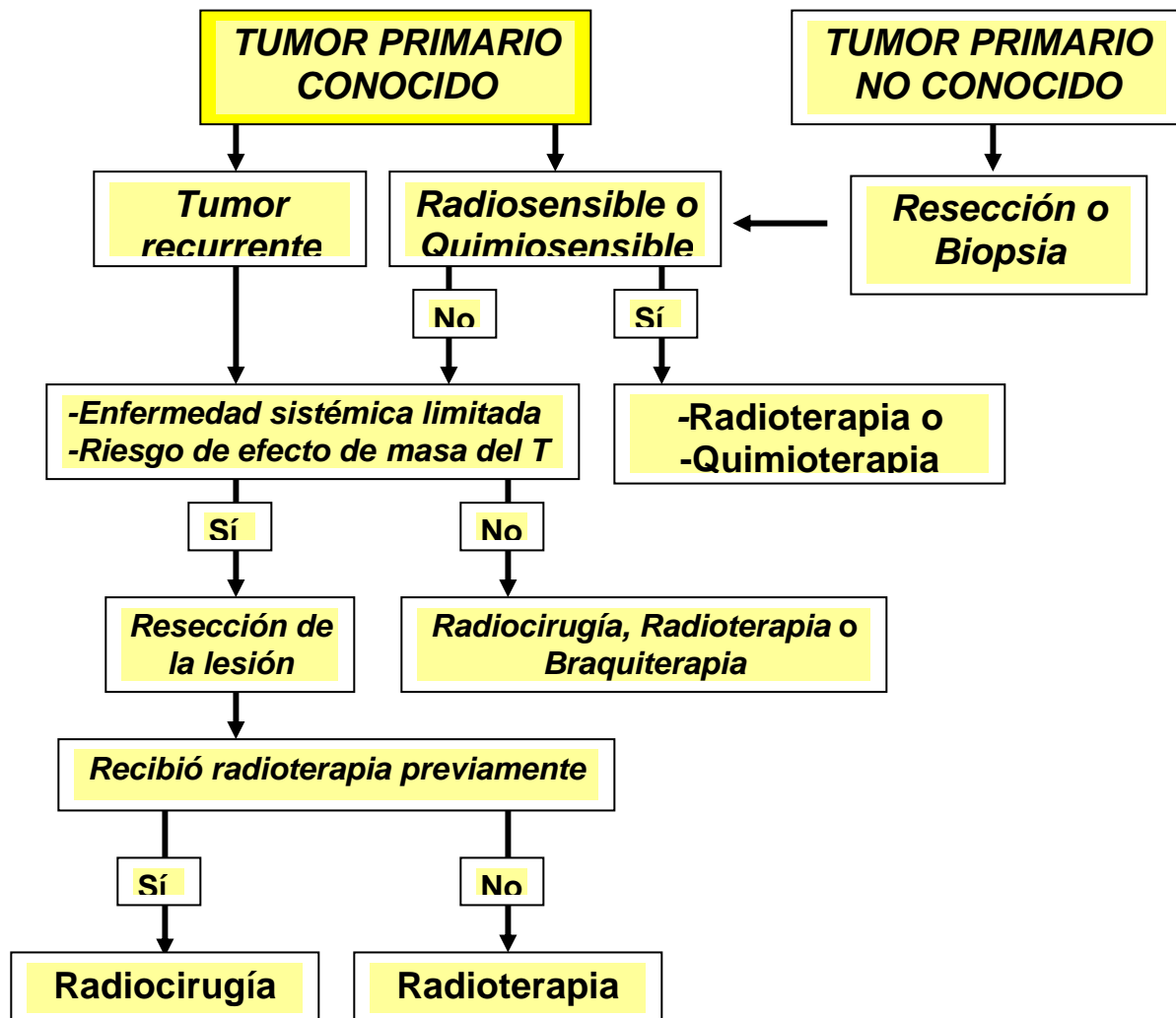
### ***Dosis aplicada:***

- 10-15 Gy en lesiones profundas o cercanas a estructuras vasculares
- 25-30 Gy en lesiones superficiales

### ***Combinar la cirugía con la radioterapia***

- Siempre que sea posible se combinara la cirugía con uno de los métodos de radioterapia descritos según los criterios de inclusión de cada tipo.
- La quimioterapia se aplicara para tratamiento de la enfermedad sistémica pero no para las metástasis cerebrales por lo poco que los quimioterapicos atraviesan la barrera hematoencefálica.
- Se aplicaran anticuerpos monoclonales en todos los pacientes portadores de tumores susceptibles de ser tratados según criterios de los protocolos del Servicio de Oncología.

## ***ALGORITMO DE TRATAMIENTO EN METÁSTASIS CEREBRALES***



### Seguimiento

#### *Supervivencia media esperada para cada variante terapéutica*

- Cirugía de metastasis solamente 3 meses
- RTE solamente de la metastasis 3 meses
- Radiocirugía estereotáxica solamente a metastasis 6 meses
- Cirugía + RTE (o radiocirugía) + inmunoterapia 6-9 meses
- Cirugía + RTE (o radiocirugía) + inmunoterapia + control de tumor primario 22 a 36 meses

**Nota:** Todas las variantes aumentaran la sobrevida si se logra el control del tumor primario segun protocolos de Oncologia en coordinacion con Neurocirugia.

#### *Recoger en la historia clínica (HC) y en carpeta del paciente*

- Examen neurológico al ingreso y en cada evaluación (1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 meses) detallando si existe:

⊕ HTE



- ⊞ Déficit motor,
- ⊞ Convulsiones,
- ⊞ Trastornos cognitivos,
- ⊞ Trastornos de conciencia
- Escala de Karnofsky (precisar puntuación) en cada evaluación.
- El resultado histológico mediante la técnica de *smear*, de la parafina u otra técnica anatomopatológica que se realice a la muestra obtenida. El resultado histológico será imprescindible para comenzar cualquier variante de tratamiento.
- ***Complicaciones del proceder***
  - ⊞ Complicaciones inmediatas
    - Sangramiento
    - Convulsiones
    - Trastornos de conciencia
  - ⊞ Complicaciones mediatas
    - Sangramiento de la herida o del lecho tumoral
    - Empeoramiento de los signos de HTE postratamiento
    - Sepsis de la herida o del SNC
    - Aparición o empeoramiento del déficit motor o cognitivo ya existente
- ***Estudios imagenológicos, diagnósticos y evolutivos***
  - ⊞ RMN, TAC
- ***Resultados de la dosimetría***
  - ⊞ En cada variante de radioterapia para cada periodo evaluado, así como complicaciones posibles asociadas a la radioterapia según el cuadro clínico y los estudios imagenológicos.
- ***Momento de la recidiva y/o fallecimiento***
  - ⊞ Precisar el momento en que se diagnostica la recidiva o recurrencia, método por el que se diagnostica, tamaño y localización de la recidiva.
  - ⊞ Se recogerá momento del fallecimiento y condiciones asociadas al mismo

## **Criterios de evaluación**

### ***Tiempo de sobrevida***

- Tiempo calculado a partir del diagnóstico de la metástasis y del momento del inicio de cualquiera de las variantes de tratamiento.

### ***Tiempo de progresión***

- Tiempo en el cual el paciente progresa a partir del tratamiento

### ***Respuesta al tratamiento***

- ***Completa***: desaparición de la lesión
- ***Parcial***: reducción de al menos 30 % del diámetro mayor de la lesión
- ***Enfermedad estable***: reducción menor de 30 % o un aumento del diámetro menor de 20 % (no clasificable como estable o como progresiva)
- ***Progresión***: aumento de al menos 20 % del diámetro mayor de la lesión

### ***Variables a tener en cuenta en la evaluación***

- Sexo, edad, raza
- Escala de Karnofsky

<b><i>Aplicada a</i></b>	<b><i>Puntos</i></b>	<b><i>%</i></b>
•Cirugía de metástasis solamente	> 60	75,0
•RTE solamente de metástasis	> 60	75,0
•Radiocirugía estereotáxica solamente de las metástasis	> 60	75,0
•Crugía+RETE (o radiocirugía)+inmunoterapia, a 6-9 meses	> 60	75,0
•Cirugía + RTE (o radiocirugía) + inmunoterapia + control de tumor primario, a los 22 meses	> 60	75,0

- Tumor primario
  - ⊞ Conocido o no, localización del tumor primario
  - ⊞ Tratamiento con quimioterapia o radioterapia previamente
- Metástasis
  - ⊞ Localización de la metástasis
  - ⊞ Numero de lesiones metastasicas (solitaria o múltiples: 2, 3, 4)
  - ⊞ Tipo histológico de la metástasis
  - ⊞ Diámetro mayor de cada lesión en TC y/o en RMN
- Signos de edema cerebral maligno o hidrocefalia (detallar si derivación o endoscopia)
- Tratamiento
  - ⊞ Grado de resección quirúrgica (total o subtotal)
  - ⊞ Dosis de RTE, RC o braquiterapia (detallando tipo de isótopo)
  - ⊞ Inmunoterapia o no, tipo de inmunoterapia
  - ⊞ Tratamiento con esteroide y dosis
- Momento de la recidiva
- Momento del fallecimiento

## EVALUACIÓN DE RESULTADOS

<b>Indicadores de Estructura</b>		<b>Plan</b>	<b>Bueno</b>	<b>Regular</b>	<b>Malo</b>
Recursos humanos	Personal que compone el grupo de trabajo asistencial	95	95	--	< 80
Recursos materiales	Aseguramiento instrumental y equipos médicos según PA	95	95	--	< 80
	Disponer de los medicamentos expuestos en el PA	95	95	--	< 80
	Disponer de los recursos para la aplicación de investigaciones	95	95	--	< 80
Organiza- tivos	Planilla recogida datos del PA	100	100	-	<100
	Base de datos electrónica	100	100	-	<100
<b>Indicadores de procesos</b>		<b>Plan</b>	<b>Bueno</b>	<b>Regular</b>	<b>Malo</b>
% pacientes a quienes fue posible realizarle TC y RMN de cráneo simple y contrastada ante sospecha T metastático intracraneal		≥ 95	≥ 95	90-94	< 90
% pacientes con RMN como estudio diagnóstico número real de lesiones metastásicas		≥ 95	≥ 95	90-94	< 90
% pacientes bajo tratamiento con TC urgente por posibilidad hipertensión intracraneana		≥ 95	≥ 95	90-94	< 90
% pacientes con lesiones múltiples a quienes fue posible realizar radiocirugía		≥ 95	≥ 95	90-94	< 90
<b>Indicadores de resultados</b>		<b>Plan</b>	<b>Bueno</b>	<b>Regular</b>	<b>Malo</b>
% mortalidad general para todos los casos		<25	<25	25-30	> 30
% mortalidad quirúrgica para todos los casos		<10	<10	10-13	>13

### Información al paciente y sus familiares

Se incluirá en la Historia clínica del paciente el modelo de consentimiento informado confeccionado una vez que se decida tratamiento neuroquirúrgico del paciente, donde debe comunicarse al paciente y sus familiares del diagnóstico clínico, opciones terapéuticas y posibles complicaciones de la cirugía, incluyendo aquellas que comprometan la vida del paciente o creen secuelas. La aprobación de dicho consentimiento debe incluir la firma del paciente, sus familiares o un testigo imparcial en caso de afectación de conciencia del paciente.

Cada variante terapéutica posterior a la cirugía debe llevar el modelo de consentimiento existente para cada ensayo clínico.

### Bibliografía

1. National Institute of Cancer. Adult Brain Tumour (PDQ).2004.
2. Cancer Statistics 2004.The American Cancer Society
3. Chang, D.; Steven, A.; John, R.; Current treatment of patients with multiple brain metastases Neurosurgical focus 9(2), 2000 (MEDLINE)

4. Kwan, C.; Hall, W. Gerbi, J. The role of radiosurgery for multiple brain metastases. *Neurosurgical focus* 9(2), 2000 (MEDLINE)
5. Kayer, A.; Law, E. Brain tumours: an encyclopaedic approach. Livingstone-Churchill Edition, 2001. Part 10. Chap. 49, p. 990-999.
6. Kondziolka, D.; Patel, S. Decision making for patients with multiple brain metastases: radiosurgery, radiotherapy or resection? *Neurosurgical focus* 9(2), 2000 (MEDLINE)
7. Niranjan, A., Lundsford, D.: Radiosurgery: Where we were, are and may be in the third Millennium. *Neurosurgery* 46 (3): 531.2000.
8. Salva S.: Cirugía Estereotáctica en Lesiones expansivas intracraneales. Hospittal Hermanos Ameijeiras. 1994 (Tesis de Grado).
9. Tse, C-K.Victor; Lin, Albert. Metastatic Disease to the Brain. *eMedicine Journal*.2002; 1(3):1-10.